

اثر تجویز گلوکونات کلسیم بر هیپوکلسمی ناشی از تعویض خون در نوزادان دچار زردی

دکتر محمود ایمانی*، دکتر هوشنگ رفقیدوست**، مهدی محمدی***

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان، دانشکده پزشکی، گروه بیماریهای اطفال
** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان، دانشکده پزشکی، گروه علوم تشریحی
*** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان، دانشکده بهداشت، گروه آمار و اپیدمیولوژی

چکیده

زمینه و هدف: تعویض خون یکی از راههای درمانی هیپر بیلی روبینمی نوزادی است، اما علیرغم نقش درمانی بسیار مهم می تواند عوارض مهمی داشته باشد. یکی از عوارضی که بعضی از مؤلفین ذکر می کنند هیپوکلسمی است ولی در این مورد اتفاق نظر وجود ندارد، از اینرو برخی مطالعات تجویز گلوکونات کلسیم را در نوزادانی که تعویض خون می شوند توصیه می نمایند در حالیکه برخی مطالعات تفاوتی در میزان بروز هیپوکلسمی بین نوزادانی که کلسیم گرفته با آنانی که کلسیم نگرفته اند، مشاهده نکرده اند. از آنجائیکه در این مورد اتفاق نظر وجود ندارد مطالعه مذکور با هدف مقایسه میزان بروز هیپوکلسمی با و بدون تجویز کلسیم در حین تعویض خون انجام شده است.

مواد و روش کار: در یک کارآزمایی بالینی تعداد ۴۰ نوزاد بستری شده در بیمارستان حضرت علی اصغر(ع) زاهدان در سال ۱۳۸۰ تا ۱۳۸۱ که به علت هیپر بیلی روبینمی بستری شدند مورد مطالعه قرار گرفتند. این تعداد به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند بطوریکه هر دو گروه از نظر نارس بودن همسان شدند. به ۲۲ نوزاد در حین تعویض خون به اِزاء هر ۱۰۰ سی سی خون تعویض شده، یک سی سی گلوکونات کلسیم ۱۰ درصد تزریق شد و ۱۸ نوزاد دیگر کلسیم دریافت نکردند. در هر دو گروه کلسیم سرم قبل از تعویض خون، بلافاصله بعد و ۶ ساعت پس از تعویض خون به روش کمپلکسومتری یک اندازه گیری شد و آنالیز یافته ها با استفاده از آزمون دقیق فیشر و کای اسکور انجام شد.

یافته ها: ۴ نوزاد در گروه بدون تجویز کلسیم (هر ۴ نوزاد مذکور نارس بودند) پس از تعویض خون هیپوکلسمیک شدند که تفاوت آن معنی دار بود ($P < 0/03$) در حالیکه در نوزادان ترم بدون تجویز کلسیم نیز کاهش سطح کلسیم نسبت به کلسیم قبل از تعویض خون مشاهده شد اما هیچ یک در حد هیپوکلسمیک نبود. در گروهی که کلسیم تجویز شده بود، پس از تعویض خون هیپوکلسمی مشاهده نشد اما بروز هیپرکلسمی افزایش معنی داری نسبت به گروه بدون تجویز کلسیم داشت، که بیشتر در نوزادان ترم اتفاق افتاد ($P < 0/028$).

نتیجه گیری: براساس یافته های مذکور می توان پیشنهاد نمود که در طی تعویض خون در نوزادان نارس کلسیم تجویز شود در حالیکه در نوزادان ترم بدلیل بروز احتمالی هیپرکلسمی لزومی به تجویز کلسیم حین تعویض خون وجود ندارد هر چند ممکن است نیاز باشد مطالعات وسیع تری در این زمینه انجام شود. (مجله طبیب شرق، سال ششم، شماره ۱، بهار ۱۳۸۳، ص ۳۱ تا ۳۶)

کل واژه ها: هیپر بیلی روبینمی، زردی نوزادی، تعویض خون، هیپوکلسمی، هیپرکلسمی

مقدمه

گویند.^(۱و۲) سیترات فسفات دکستروز ماده ضد انعقادی انتخابی در ذخیره سازی خون است که در حین تعویض خون وارد بدن نوزاد می شود^(۱) و اتصال کلسیم نوزاد به این ماده ممکن است سبب هیپوکلسمی شود، به همین جهت به طور سنتی در حین

یرقان از شایع ترین مشکلات دوران نوزادی و شایعترین اندیکاسیون تعویض خون است که یکی از عوارض احتمالی آن هیپوکلسمی است.^(۱) در نوزادان ترم کلسیم توتال کمتر از ۸ mg/dl و در نوزادان نارس کمتر از ۷ mg/dl را هیپوکلسمی

کلسیم در حین تعویض خون در نوزادان بستری شده در بیمارستان تخصصی کودکان حضرت علی اصغر (ع) شهرستان زاهدان صورت گرفت.

روش کار

جمعیت مورد مطالعه نوزادانی بودند که به علت هیپرلیلی روبینی در بیمارستان تخصصی کودکان حضرت علی اصغر (ع) زاهدان بستری شده و نیاز به تعویض خون داشتند. نوزادانی که هیپوکلسمی قبل از تعویض خون داشتند از مطالعه حذف شدند. در این مطالعه ۴۰ نوزاد در یک فاصله زمانی ۹ ماهه از آبان ماه سال ۱۳۸۰ تا مرداد ماه سال ۱۳۸۱ انتخاب و به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. لازم به ذکر است که این دو گروه نسبت به ناریسی نیز همسان بودند.

روش اندازه گیری کلسیم سیستم کمپلکسومتريک با ارتوکرزول فتالین (کیت زیست شیمی) بود. در این روش از سرم بدون همولیز و شفاف استفاده شد و حداکثر تا یک ساعت بعد از نمونه گیری آزمایش صورت می گرفت. در صورت عدم انجام آزمایش، سرم به صورت فریز در ۱۰- درجه سانتیگراد نگهداری می شد. جهت کنترل کیفی نتایج آزمایش غیر طبیعی به صورت دوتائی انجام شده و در هر سریال آزمایش از سرم کنترل Low، High، Normal شرکت Randox نیز استفاده شد. پس از جدا سازی سرم ۱۰۰ لاندا از سرم بیمار و استاندارد ۱۰ mg/dl موجود در کیت را با سمپلر (ساخت شرکت اپندورف آلمان و کالیبر شده) به base reagent اضافه کرده و سپس ۱۰۰ لاندا از کمپلکس رنگی ارتوکرزول فتالین را هم مجدداً اضافه نموده آنها را خوب مخلوط کرده و به مدت ۵ دقیقه در حرارت اتاق نگه داشته (دقت شده که به هیچ عنوان دست با سر ویال یا محلول موجود در آن تماس نداشته باشد) در تمام مراحل آزمایش از نوک سمپلر و لوله های نو و یکبار مصرف استفاده شده است. بعد از مدت انکوباسیون (۵ دقیقه) مقدار جذب نوری را با دستگاه فتومتر اپندورف در طول موج

تعویض خون به نوزاد گلوکونات کلسیم تزریق می شود^(۴-۲) اما مطالعات معدودی نشان داده که تفاوت واضح بین سطح کلسیم در نوزادانی که در طی تعویض خون کلسیم گرفته اند با نوزادانی که کلسیم نگرفته اند وجود نداشته است^(۵)، همچنین تجویز کلسیم در حین تعویض خون می تواند سبب هیپرکلسمی شود.^(۶-۵) در کتب مرجع در مورد تجویز کلسیم نظرات یکسانی وجود ندارد، برخی آن را توصیه کرده و گروهی تجویز آنرا ضروری نمی دانند. (۸-۵ و ۳-۲) در کتابهای تخصصی هماتولوژی اطفال نیز این اختلاف نظر وجود دارد.^(۹-۴)

در مطالعه ای که در فرانسه انجام شد، ۶۰ نوزاد ترم که با خون سیتراته تعویض خون شده بودند در دو گروه مورد مطالعه قرار گرفتند، گروهی که کلسیم دریافت کرده بودند دچار افزایش کلسیم توتال بعد از تعویض خون شده و ۴ نوزاد ترم در این گروه دچار هیپرکلسمی شدند. این مشاهدات نشان داد که تجویز کلسیم در طی تعویض خون می تواند عمل خطرناکی برای نوزادان ترم باشد.^(۱۰) در مطالعه مشابهی در هندوستان افزایش سطح کلسیم توتال پس از تعویض خون معنی دار بود.^(۱۰) مطالعه ای در برزیل صورت گرفت و ۱۲۰ نوزاد ترم مورد مطالعه قرار گرفتند و سطح کلسیم توتال آنان طی ۲۴ ساعت پس از تعویض خون تغییر قابل ملاحظه ای پیدا نکرد.^(۱۱) مطالعه ۱۹۴ نوزاد در چین نشان داد که سطح کلسیم یونیزه بعد از تعویض خون به طور قابل ملاحظه ای کاهش یافته است،^(۱۲) همچنین در مطالعه ای که بر روی ۳۵ نوزاد در دو گروه جداگانه صورت گرفت مشخص شد که در گروه بدون تجویز کلسیم در حین تعویض خون، میزان کلسیم یونیزه خون کاهش یافته که طی ۲۴ ساعت بعد از تعویض خون بدون تجویز کلسیم به حد نرمال رسید.^(۱۳)

با توجه به نبود دستور العمل مشخصی در مورد تجویز یا عدم تجویز کلسیم در حین تعویض خون، مطالعه اخیر با هدف مقایسه میزان بروز هیپوکلسمی و هیپرکلسمی با و بدون تجویز

۵۷۰ نانومتر اندازه گیری و با استفاده از فرمول مقدار کلسیم سرم هر نمونه محاسبه شد.

یافته ها

از تعداد ۴۰ نوزادی که در این مطالعه تحت تعویض خون قرار گرفتند، ۳۳ نوزاد مذکر و ۷ نوزاد مؤنث بودند. ۲۴ نوزاد نارس و ۱۶ نوزاد رسیده و ترم بودند، ۳۱ نوزاد (۸۷/۵٪) وزن کمتر از ۲۵۰۰ گرم داشتند. در گروه دریافت کننده کلسیم ۱۷ نوزاد پسر، ۱۴ نوزاد نارس و ۱۹ نوزاد با وزن کمتر از ۲۵۰۰ گرم وجود داشت. در نوزادانی که کلسیم دریافت نکرده بودند، ۱۶ نوزاد پسر، ۱۰ نوزاد نارس و ۱۲ نوزاد با وزن کمتر از ۲۵۰۰ گرم وجود داشت. آزمون کای دو از نظر سن حاملگی اختلاف معنی داری بین دو گروه مورد مطالعه نشان نداد ($P=0/61$). همچنین طبق آزمون دقیق فیشرف تفاوت معنی داری از نظر جنس ($P=0/43$) و وزن نوزادان ($P=0/13$) در این دو گروه مشاهده نشد (جدول ۱). وزن نوزادان مورد مطالعه به طور متوسط 1866 ± 610 گرم بود.

سطح بیلی روبین قبل از تعویض خون در نوزادان مورد مطالعه به طور متوسط $4/5 \pm 22/9$ mg/dl بود. میزان کلسیم قبل از تعویض خون در تمام نوزادان مورد مطالعه در حد طبیعی و به طور متوسط $8/8 \pm 4/8$ mg/dl بود. در گروه دریافت کننده کلسیم پس از تعویض خون هیپوکلسمی رخ نداد اما در گروه بدون تجویز کلسیم ۴ نوزاد دچار هیپوکلسمی شدند که هر چهار نوزاد نارس بودند.

آزمون دو جمله ای نشان داد که در گروه بدون تجویز کلسیم بروز هیپوکلسمی افزایش معنی داری نسبت به گروه دریافت کننده کلسیم داشت ($P=0/013$). در این گروه پس از تعویض خون هیپوکلسمی وجود نداشت، اما در گروهی که در حین تعویض خون کلسیم دریافت کرده بودند ۴ نوزاد پس از تعویض خون دچار هیپوکلسمی شدند که ۳ نوزاد رسیده و یک نوزاد نارس بود. آزمون دو جمله ای نشان داد که در گروهی که کلسیم دریافت کرده بودند بروز هیپوکلسمی افزایش معنی داری نسبت به نوزادانی که کلسیم دریافت نکرده بودند داشت ($P=0/028$) (جدول ۲).

جدول ۱: توزیع فراوانی جنس، سن حاملگی و وزن نوزادان دو گروه (با و بدون دریافت کلسیم)

مقدار P	جمع n=40		ندارد n=18	دارد n=22	دریافت کلسیم	
	درصد	تعداد	تعداد	تعداد	متغیر	
0/43	17/5	7	2	5	دختر	جنس
	82/5	33	16	17	پسر	
0/61	40	16	8	8	ترم	سن حاملگی
	60	24	10	14	نارس	
0/13	87/5	31	12	19	کمتر از 2500	وزن نوزاد (گرم)
	12/5	9	6	3	بیشتر یا مساوی 2500	

جدول ۲: توزیع فراوانی وضعیت سطح سرمی کلسیم در دو گروه (با وبدون دریافت کلسیم)

ندارد n=۱۸	دارد n=۲۲	دریافت کلسیم سطح سرمی کلسیم
تعداد	تعداد	
۴	—	هیپو کلسمی
۱۴	۱۸	نرمو کلسمی
—	۴	هیپر کلسمی

بحث

علیرغم نقش بسیار مهم تعویض خون در درمان بیماریهای خطرناک نوزادی، اینکار بدون عارضه نیست. از مهمترین این عوارض ترومبوز، عفونت، هیپوگلیسمی، اسیدوز متابولیک، اختلالات الکترولیتی و هیپوکلسمی می باشد. علت بروز هیپوکلسمی به دنبال تعویض خون اتصال کلسیم به سیترات موجود در خون دهنده می باشد. (۳-۷ و ۸)

در بعضی مطالعات دیده شده است که تفاوت واضحی بین سطح کلسیم در گروهی از نوزادان که طی تعویض خون کلسیم دریافت کرده اند با نوزادانی که کلسیم دریافت نکرده اند وجود نداشته است. (۲) اما در مطالعات دیگری مشخص شده که نوزادان دریافت کننده کلسیم دچار هیپرکلسمی شده اند. (۹ و ۱۰)

یافته‌های این مطالعه نشان داد در گروه دریافت کننده کلسیم، هیپوکلسمی پس از تعویض خون مشاهده نشد که البته با توجه به تزریق کلسیم در حین تعویض خون این نتیجه دور از انتظار نبود، در حالیکه در گروه بدون تجویز کلسیم در ۲۲/۲ درصد نوزادان پس از تعویض خون هیپوکلسمی مشاهده شد. این نتایج با نتایج مطالعه ای که در هند انجام شده است مطابقت دارد. (۱۴) در گروه بدون تجویز کلسیم افت کلسیم توتال پس از تعویض خون نسبت به قبل از تعویض خون معنی دار بود ($P < 0/001$) در این گروه پس از تعویض خون هیپرکلسمی وجود نداشت اما در گروهی که در حین تعویض خون کلسیم دریافت کرده بودند در ۴ نوزاد پس از تعویض خون، هیپرکلسمی ایجاد شد که ۳

نوزاد ترم و یک نوزاد نارس بودند که افزایش معنی داری را نشان می دهد ($P=0/028$).

این مطالعه نشان داد تمام نوزادانی که پس از تعویض خون هیپوکلسمیک شدند، همگی نارس بودند. هرچند هیپوکلسمی آنان می تواند مربوط به سایر علل دخیل در هیپوکلسمی نوزادان نارس از جمله کاهش مصرف شیر، افزایش فسفر آندوژن، کلسی تونین و هیپوپاراتیروئیدیسم گذرای نوزادی باشد. (۱۰)

بدیهی است که برای بررسی دخالت این علل نیاز به پیگیری طولانی تری می باشد زیرا هیپوکلسمی ایجاد شده بدنبال تعویض خون طی ۲۴ ساعت پس از تعویض خون به حد نرمال می رسد. (۱۳)

در مطالعه مشابهی که در فرانسه صورت گرفت در گروه بدون تجویز کلسیم هیپرکلسمی مشاهده نشد در حالیکه در گروه با تجویز کلسیم افزایش معنی داری در بروز هیپرکلسمی پس از تعویض خون مشاهده شد ($P=0/02$). با توجه به اینکه در مطالعه حاضر نیز ۴ نوزاد به دنبال دریافت کلسیم در حین تعویض خون هیپرکلسمی شدند و با مطابقت این نتایج با مطالعات مشابه شاید بتوان گفت که تجویز کلسیم در حین تعویض خون در نوزادان ترم می تواند باعث افزایش سطح کلسیم سرم و ایجاد هیپرکلسمی شود، از طرفی طبق نتایج بدست آمده در گروه نوزادان بدون تجویز کلسیم که ترم بودند، هیپوکلسمی بعد از تعویض خون مشاهده نشد بنابراین به نظر می رسد تجویز کلسیم در حین تعویض خون در نوزادان ترم لازم نباشد هر چند پیشنهاد می شود در حجم نمونه ای بیشتر مطالعات مشابه انجام شود تا با قطعیت بیشتر بتوان چنین ادعائی را مطرح کرد.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله از همکاری که در اجرای این پژوهش همکاری صمیمانه‌ای داشته‌اند، خانمها دکتر حیدری، خانم خزیمه، محمودی و آقایان دکتر فرهاد صابر شهرکی، آقای مختاری کمال تشکر و قدردانی را دارند.

References

1. Behrman RE, Kleigman RM, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics. 16th ed. USA: WB Saunders Co; 2000 .PP. 517-24.
2. Avery A, Fanarof RM. Neonatal and perinatal disease of the fetus and infant. 7th ed. USA: Laura degouny; 2002.PP. 1245 - 6.
3. Robertson R, Barry P. Textbook of Neonatology. 3rd ed. UK: Churchill Livingstone; 1999.PP. 820 - 3, 1382 - 3.
4. Lee R, Foersforj D, Winstrob's clinical hematology. Canada: Wolters Kuwer Company; 1992. PP.1226.
5. Siberry GK, Iannon R. The Harriet Lane Handbook of Pediatrics. 15th ed. USA: Mosby Inc; 2000. PP.431- 3.
6. Rudolph AM, Hoffman JIE, Rudolph CD. Rudolph's Pediatrics. 20th ed. UK: Asimon & Schuster Co; 1996.PP. 1134 - 6.
7. Mc Millan JA, Deangellis CD, Feigin RD. Oski's Pediatrics principles and practice. 3rd ed. USA: Lippincot William & Wilkins; 1999.PP. 203 - 4, 197 - 206, 82 - 3.
8. Campbell AGM, McIntosh N. Forfar and arneils textbook of pediatrics. 4th ed. UK: Churchill Livingstone; 1992 .PP. 243 - 6, 320, 1934.
9. Chayogan T, Kidon MI, Balakrishnan A, et al. Effect of calcium supplementation during exchange transfusion in term newborn infants. Rev Men Pediatr J 1996; 63: 115-9.
10. Lochan KK, Jayanand D, Behari J, et al. Exchange blood transfusion in neonatal hyperbillirubinemia. Indian Pediatrics 2002; 39: 657-9.
11. Gurfest Cecon ME, Barco P, Cooksey RC, et al. Biochemical and hematometric effects of exchange transfusion in isoimmunized neonates. Department of Pediatrics 1993; 50: 167-76.
12. Abo Ekeish, Adams BK, Ahmad E, Al Haider ZY, et al. Neonatal exchange transfusion. Ann Trop Pediatr 2000; 20: 57- 60.
13. Watkins AM, Guaran RL, Drew JH, et al. Clinical practice in 88000 infants. Aus Nzuy Obstet Gynaecol J 1996; 32: 186- 92.
14. Jackson JC, Gordon SM, Hart RP, et al. Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborns, Pediatric J 1997; 99: 17-9.

The impact of Gluconate calcium on hypocalcaemia after blood exchange in hyperbilirubinemic newborns

Imani M. MD*, Rafighdoost H. PhD**, Mohammadi M. MSc***

Background: Blood exchange is one of therapeutic methods for neonatal hyperbilirubinemia. But this method has some complications. One of these complications is hypocalcemia. In some studies, for avoiding from this problem, calcium gluconate injection is recommended. But in some studies there was any important difference between calcium treated group and the group without calcium prescription.

Due to lack of documented evidences about prevalence of this complication, this study was conducted to compare the result of using calcium gluconate injection in the incidence of hypocalcemia and hypercalcemia.

Methods and materials: For this purpose in a randomized controlled clinical trial in Ali_Asgar pediatric hospital in Zahedan, 40 hyperbilirubin neonates that were hospitalized for blood exchange came into this study. These patients were randomized in two groups so that they were adjusted in terms and preterm delivery. For 22 patients, 1 ml of calcium gluconate 10% was injected in each 100 ml exchanged blood and for 18 patients (control group), calcium injection wasn't been done. Calcium serum level was tested before, immediately after and 6 hours after blood exchange in all patients. Data analysis was been done by means of fishers exact test, Chi_Square and Binomial test.

Results: In calcium treated patients, hypocalcaemia wasn't being present after blood exchange. But in non-calcium treated patients hypocalcemia was seen in 4 cases (22.4%) after blood exchange ($P < 0.013$). All of these 4 cases were preterm. In calcium treated patients hypocalcaemia had a significant increase after exchange especially in term neonates ($P < 0.028$).

Conclusions: On the base of these results, in preterm neonates, calcium gluconate injection after blood transfusion exchange is recommended. But this procedure isn't necessary in term newborns because may result in hypercalcemia.

KEY WORDS: Hyperbilirubinemia, Neonatal icter, Blood exchange, Hypocalcaemia, Hypocalcaemia

* Pediatric disease dept, Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences and health services, Zahedan, Iran.

** Anatomical dept, Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences and health services, Zahedan, Iran.

*** Epidemiology and statistic dept, Faculty of Health, Zahedan University of Medical Sciences and health services, Zahedan, Iran.